

Абатуров А.Е.<sup>1</sup>, Завгородняя Н.Ю.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина<sup>2</sup>ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

## Цефалоспориноассоциированный билиарный псевдолитиаз у детей

**Резюме.** Статья посвящена билиарному холелитиазу, ассоциированному с применением цефалоспоринов, у детей. В обзоре представлен анализ эпидемиологических данных, раскрыты механизмы формирования билиарного сладжа, систематизированы факторы риска развития, охарактеризованы особенности клиники, диагностики и лечения псевдолитиаза у детей. Для написания обзора осуществлялся поиск информации с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, РИНЦ.

**Ключевые слова:** цефалоспорины; билиарный холелитиаз; дети; обзор

### Введение

Неоспоримым преимуществом цефалоспоринов III поколения является широкий спектр их антимикробной активности в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной флоры, обеспечивающийся бактерицидным механизмом действия, а также длительный период полувыведения, что объясняет их активное использование в педиатрической клинической практике для лечения заболеваний, вызванных патогенными бактериями (сепсис, инфекционный эндокардит, менингит, инфекции мочевыводящей системы, костей и суставов) [5, 12, 19, 25, 46]. Формирование билиарного сладжа или холелитиаза, ассоциированных с терапией цефалоспоринов, впервые было описано в 1986 году. Urs B. Schaad и соавт. [35] представили сонографическую характеристику преципитатов, индуцированных парентеральным введением цефтриаксона, в желчном пузыре 18-летнего пациента. Термины «билиарный псевдолитиаз», «транзиторный, или реверсивный, холелитиаз», отражающие обратимость процесса, стали использовать для описания изменений эхографической картины желчного пузыря на

фоне терапии цефтриаксоном [8, 34]. Данные исследований последних лет не столь однозначны в трактовке обратимости процесса камнеобразования и оценке прогноза течения заболевания. Так, Seyda Tuna Kirsaciloglu и соавт. [41] продемонстрировали возможность образования стабильных конкрементов желчного пузыря, а также вероятность развития цефтриаксониндуцированного холелитиаза в 13,7 % случаев осложненного холецистита. Lucas P. Neff и соавт. [27] предположили, что применение цефалоспоринов, в частности цефтриаксона, может быть причиной формирования микролитов желчного пузыря, не выявляемых при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании, но сопровождающихся персистенцией и рецидивированием клинической симптоматики. Ретроспективное исследование, проведенное в Турции, включавшее 254 ребенка с холелитиазом, позволило установить, что доля цефтриаксониндуцированного псевдолитиаза в этиологической структуре холелитиаза составляет 20 %, а применение цефтриаксона является самым распространенным фактором риска развития холелитиаза у детей [41].



# Эпидемиология цефтриаксонассоциированного холелитиаза

Частота выявления билиарного сладжа или холелитиаза у детей на фоне терапии цефтриаксоном варьирует от 15 до 57 % [8, 32, 45], при применении цефтазидима составляет 2 % [24], цефотаксима — 5,9 % [42]. Среди новорожденных, получавших цефтриаксон, частота выявления билиарного сладжа составляет 7,5 % [43]. Обобщенные данные проспективных когортных исследований, посвященных билиарному цефтриаксонассоциированному холелитиазу, представлены в табл. 1.

## Факторы риска и патогенез цефтриаксонассоциированного холелитиаза

В настоящее время факторы, способствующие формированию цефалоспориноиндуцированного холелитиаза, остаются недостаточно изученными

[2, 26]. Seyda Tuna Kirsaclioglu и соавт. [41] показали, что развитие цефтриаксониндуцированного холелитиаза происходит в достоверно более раннем возрасте. Так, средний возраст пациентов с холелитиазом, связанным с применением цефтриаксона, и холелитиазом, вызванным другими причинами, составил  $7,0 \pm 5,1$  года и  $9,5 \pm 5,1$  года соответственно. ROC-анализ возрастного риска цефалоспориноассоциированного холелитиаза, проведенный Lokman Ustyol и соавт. [42], позволил рассчитать пороговое значение возраста формирования холелитиаза. Авторами показано, что риск развития билиарного сладжа и холелитиаза значительно возрастает у детей старше 4,5 года (чувствительность — 70 %, специфичность — 40 %).

Анализ химической структуры преципитатов с помощью тонкослойной хроматографии, высокоразрешающей жидкостной хроматографии и электронного микронзондирования позволил

**Таблица 1. Проспективные когортные исследования билиарного холелитиаза у детей [3, в модификации]**

Исследование	Количество детей	Средний возраст (годы)	Доза цефтриаксона, мг/кг/сут	Частота выявления холелитиаза, % (n)	Средний возраст выявления холелитиаза (годы)	Сроки формирования холелитиаза, дни	Сроки разрешения холелитиаза, дни	Частота симптомного течения, % (n)
Urs B. Schaad и соавт. [34]	37	–	60–100	43 (16)	7,8	4–22	2–63	19 (3)
Urs B. Schaad и соавт. [33]	35	3,1	100	46 (16)	4,4	3–10	11–63	19 (3)
Man-Shan Kong и C.Y. Chen [21]	151	1,6	> 50	3 (5)	–	3–7	4–11	0 (0)
Frederica Papadopoulou и соавт. [30]	44	–	100	25 (11)	7,5	2–9	8–23	18 (2)
Ayşe Palanduz и соавт. [29]	118	0,25–14	100	17 (20)	5,3	5–11	3–15	0 (0)
Jean Paul Bonnet и соавт. [9]	34	6	100	15 (5)	7	3–5	30–150	0 (0)
Özkan Herek и соавт. [18]	–	–	70	33 (–)	–	4–22	2–63	–
Ceyda Acun и соавт. [1]	35	4,08	100	14 (5)	5,4	4–9	7–19	40 (2)
Ozcan Bor и соавт. [10]	38	5,2	100	36,8 (14)	–	10	30–90	2,6 (1)
Canan Ceran и соавт. [11]	50	–	100	26 (13)	6,8	7,9	Менее 7	–
Adil Ozturk и соавт. [28]	33	6,35	100	56 (19)	6,7	4–8	4–21	0 (0)
Betul Biner и соавт. [8]	156	4,5	50	17 (27)	6,0	3–7	10–30	19 (5)
D. Meng и соавт. [24]	58	2,8	30–80	43 (25)	–	2–7	7–54	100 (25)
D.A. Rodríguez Rangel [32]	73	4,2	100	42,5 (31)	–	5	9–55	22,6 (7)



идентифицировать основные компоненты осадка. Осадок желчи у пациентов с цефалоспориноиндуцированным холелитиазом преимущественно состоит из кальциевых солей цефтриаксона, небольших количеств моногидрата холестерина и билирубинатов кальция [31]. Было высказано предположение, что формирование цефтриаксон-кальциевого комплекса является ключевым моментом в развитии билиарного псевдолитиаза, в определенной степени обусловленным фармакокинетическими свойствами препарата. В 1993 году E. Martin и соавт. [23] провели исследование связывания цефтриаксона с билирубином и альбумином в образцах плазмы крови новорожденных детей в возрасте до 11 дней, получавших внутривенно цефтриаксон в дозе 50 мг/кг/сутки. Авторами обнаружено значительное повышение индекса токсичности билирубина плазмы крови непосредственно после инфузии антибиотика, сопровождающееся снижением уровня свободного альбумина, которое коррелировало с возрастанием концентрации цефтриаксона в плазме, что, по мнению исследователей, является доказательством конкурирующего взаимодействия между цефтриаксоном и билирубином за связывание с альбумином. Нарастание концентрации несвязанных форм билирубина в крови значительно повышает риск развития ядерной желтухи, что исключает возможность использования цефтриаксона у новорожденных с гипербилирубинемией [36].

Выведение цефтриаксона осуществляется путем почечной (примерно 30–70 %) и билиарной экскреции. Концентрация цефтриаксона в желчи в 20–150 раз превышает концентрацию в сыворотке крови. В соответствии с предложенной гипотезой, подтвержденной исследованиями *in vitro*, цефтриаксон в желчи ведет себя подобно другим органическим кальцийчувствительным двухвалентным анионам (карбонатам, пальмита́там, билирубинатам, фосфатам), имеет общее с желчными кислотами механизмы печеночного транспорта и билиарной экскреции и обладает высоким аффинитетом к кальцию. Преципитация кальциевых солей цефтриаксона в желчи происходит при перенасыщении раствора на фоне использования доз, эквивалентных или превышающих 2 г [8, 38]. В проспективном исследовании Betül Biner и соавт. [8] установили, что частота выявления псевдолитиаза зависит от дозы назначенного цефтриаксона. Так, у пациентов, получавших цефтриаксон в дозе 100 мг/кг/сут, развитие цефалоспориноиндуцированного холелитиаза происходит в 33 % случаев, а среди больных, получавших цефтриаксон в дозе 50 мг/кг/сут, холелитиаз формируется только у 11 %. Авторы утверждают, что высокие дозы цефтриаксона являются независимым и важным фактором риска развития псевдолитиаза. В то же время показано, что лишь у части пациентов, получавших макси-

мальные дозы цефтриаксона, развивается псевдолитиаз, и формирование билиарного сладжа становится возможным при использовании низких доз антибиотика [20].

Длительность курса антибактериальной терапии также является одним из факторов, способствующих развитию цефтриаксониндуцированного холелитиаза. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании безопасности применения цефтриаксона для лечения латерального амиотрофического склероза показано, что использование препарата в низких (2 г/сут) и высоких (4 г/сут) дозах в течение 20 недель сопровождается развитием псевдолитиаза приблизительно у 70 % пациентов без существенных различий между группами, но количество симптомных форм холелитиаза больше среди пациентов, получавших высокие дозы антибиотика [7].

В экспериментальных моделях на животных продемонстрировано непосредственное ингибирующее влияние цефтриаксона на сократительную способность желчного пузыря, что, в свою очередь, также повышает риск развития билиарного сладжа [4].

Исходя из гипотетического механизма формирования билиарного сладжа, можно предположить, что факторами риска билиарного псевдолитиаза являются:

- 1) гиперкальциемия, развивающаяся вследствие сочетанного использования кальцийсодержащих инфузионных растворов, препаратов кальция, витамина D, приводящая к повышению концентрации кальция в желчи [39];
- 2) резкое ограничение энтерального питания, голодание, потеря массы тела, приводящие к редукции экскреции желчных кислот;
- 3) применение цефтриаксона в разовой дозе более 100 мг/кг, быстрое введение препарата (длительное внутривенной инфузии менее 30 минут), пролонгированный курс применения, сочетание с использованием нефротоксических препаратов [8];
- 4) снижение сократительной способности желчного пузыря вследствие предшествующих оперативных вмешательств, длительной иммобилизации, диабетической полинейропатии [17];
- 5) хронические заболевания почек, почечная недостаточность, гипоальбуминемия, применение гемодиализа, способствующие повышению концентрации цефтриаксона в желчи [38].

В соответствии с другой гипотезой цефтриаксонассоциированный холелитиаз развивается при использовании препарата исключительно у генетически предрасположенных пациентов. Так, Andrew Fretzayas и соавт. [15] показали, что носительство полиморфизма гена UGT1A1 (дополнительные TA-повторы в TATAA-боксе промотора UGT1A1) в гомо- или гетерозиготном состоянии ассоциировано с развитием псевдолитиаза. Уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (UDGP), кодируемая



геном UGT1A1, играет важную роль не только в элиминации билирубина, но и в циркуляции анионных субстанций. Кроме того, UDPG принимает участие в механизмах глюкуронидации и образования желчных солей. Билирубин экскретируется в желчь как растворимый диглюкуронид, подвергается неферментативному гидролизу или деконъюгации с помощью глюкуронидазы с образованием свободного билирубина. Превышение порогового уровня свободного билирубина в желчи и его связывание с кальцием может приводить к преципитации билирубинатов кальция и нарушению коллоидной стабильности желчи [20].

### Клиника цефтриаксонассоциированного холелитиаза

Было показано, что формирование билиарного сладжа и холелитиаза наблюдается на 3–22-й день от начала антибактериальной терапии, спонтанное разрешение которых происходит через 2–63 суток после отмены цефалоспориновых антибиотиков [34]. У большинства пациентов цефтриаксониндуцированный холелитиаз протекает бессимптомно, оставаясь не распознанным клиническими методами диагностики [40]. Псевдолитиаз в 20 % случаев сопровождается клинической симптоматикой в виде абдоминальной боли, рвоты, болезненности в правом верхнем квадранте живота, желтухи. В ряде случаев псевдолитиаз может иметь осложненное течение с развитием острого холецистита, панкреатита, механической желтухи, острого расширения желчного пузыря [6, 14, 22].

### Диагностика

О возможности развития псевдолитиаза следует помнить при проведении антибактериальной терапии цефтриаксоном и другими цефалоспориновыми антибиотиками [2]. Для диагностики псевдолитиаза рекомендуется использовать методы визуализации: ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию. Характерными ультразвукографическими критериями билиарного псевдолитиаза являются: обнаружение интралюминально расположенных подвижных гиперэхогенных структур, имеющих различные размеры и дающих четкую акустическую тень [24]. Чаще всего обнаруживаются конкременты размерами более 5 мм (56,8 %), конкременты менее 5 мм и билиарный сладж выявляются в 21,5 % случаев [41].

### Лечение

С учетом транзиторности процесса детям с псевдолитиазом показана консервативная терапия с динамическим сонографическим контролем до момента растворения конгломератов [47]. Экспериментально установлено, что урсодезоксихолевая, тауродезоксихолевая, таурохолевая кислоты ингибируют печеночную секрецию цефтриаксона

дозозависимым образом [44]. Цефтриаксонассоциированные билиарные конгломераты характеризуются более высокой склонностью к растворению, чем конкременты другой этиологии: разрешение цефтриаксонассоциированного холелитиаза на фоне терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты, по данным проспективного исследования Seyda Tuna Kirsaclioglu и соавт. [41], наблюдается у 77,5 % пациентов, что достоверно отличает их от пациентов групп сравнения, доля диссолюции среди которых составляет лишь 36,9 %. Selim Gökçe и соавт. показали, что применение урсодезоксихолевой кислоты привело к исчезновению конкрементов у 43,7 % пациентов с цефтриаксонассоциированным холелитиазом [16]. Вероятность растворения конкрементов желчного пузыря определяется возрастом пациента, размерами и количеством конкрементов. Так, вероятность растворения возрастает в 3,6 раза при небольших размерах конгломератов (до 5 мм), в 3,9 раза у пациентов в возрасте до 2 лет, в 13,9 раза в случае одиночных конкрементов [37].

James D. Berry и соавт. продемонстрировали, что урсодезоксихолевая кислота позволяет сократить длительность и ускорить разрешение цефтриаксониндуцированного псевдолитиаза, что дает основания рекомендовать включение урсодезоксихолевой кислоты в качестве сопровождения антибактериальной терапии для профилактики развития холелитиаза [7]. Пролонгированное исследование эффективности использования урсодезоксихолевой кислоты в дозе 300 мг/сутки подтвердило достоверность снижения частоты гепатобилиарных побочных эффектов [13].

Оперативное лечение (холецистэктомия) показано в случае осложненного течения цефтриаксонассоциированного холелитиаза.

### Заключение

Несмотря на кажущуюся доброкачественность течения цефтриаксонассоциированного псевдолитиаза, заболевание требует своевременной диагностики и динамического наблюдения до восстановления коллоидной стабильности желчи. При выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать наличие факторов риска, способствующих формированию цефтриаксонассоциированного псевдолитиаза. Развитие цефтриаксониндуцированного холелитиаза может быть ассоциировано с несинонимическими однонуклеотидными полиморфизмами гена UGT1A1. Следует отдавать предпочтение консервативным схемам терапии с применением препаратов урсодезоксихолевой кислоты при организации лечения пациентов с цефтриаксонассоциированным псевдолитиазом. Одним из препаратов УДХК в Украине, разрешенных к применению у детей (без возрастных ограничений согласно инструкции по медицинскому применению), является суспензия Укрлив производства «Кусум Фарм».

**Конфликт интересов.** Не заявлен.



## Список літератури

1. Acun C. Gallbladder and urinary tract precipitations associated with ceftriaxone therapy in children: a prospective study / Acun C., Erdem L.O., Sogut A. [et al.] // *Ann. Trop. Paediatr.* — 2004. — № 24. — P. 25-31. doi: 10.1179/027249304225013349.
2. Aditi Nayak. Ceftriaxone-Induced Gallstones: Case Report and Literature Review / Aditi Nayak, Adam Slivka // *ACG Case Rep J.* — 2014. — Vol. 1, № 3. — P. 170-172. doi: 10.14309/crj.2014.40.
3. Alemayehu H. Ceftriaxone-induced pseudolithiasis in children treated for perforated appendicitis / H. Alemayehu, A.A. Desai, P. Thomas [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* — 2014. — Vol. 30, № 3. — P. 323-326. doi: 10.1007/s00383-014-3477-y.
4. Arpacik M. Effects of ceftriaxone sodium on in vitro gallbladder contractility in guinea pigs / M. Arpacik, C. Ceran, T. Kaya [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2004. — Vol. 122, № 2. — P. 157-161. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2004.05.020.
5. Baltimore R.S. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association / R.S. Baltimore, M. Gewitz, L.M. Baddour [et al.] // *Circulation.* — 2015. — Vol. 132, № 15. — P. 1487-1515. doi: 10.1161/CIR.0000000000000298.
6. Becker C.D. Acute cholecystitis caused by ceftriaxone stones in an adult / C.D. Becker, R.A. Fischer // *Case Rep. Med.* — 2009. — P. 132452. doi: 10.1155/2009/132452.
7. Berry J.D. Design and initial results of a multi-phase randomized trial of ceftriaxone in amyotrophic lateral sclerosis / Berry J.D., Shefner J.M., Conwit R. [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 4. — P. e61177. doi: 10.1371/journal.pone.0061177.
8. Biner B. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children / B. Biner, N. Oner, C. Celtik [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* — 2006. — Vol. 34, № 5. — P. 217-222. doi: 10.1002/jcu.20228.
9. Bonnet J.P. Early biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy for acute pyelonephritis in children: a prospective study in 34 children / J.P. Bonnet, L. Abid, A. Dabhar [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2000. — Vol. 10. — P. 368-371. doi: 10.1055/s-2008-107239.
10. Bor O. Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study / O. Bor, E.C. Dinleyici, M. Kebapci [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2004. — Vol. 46. — P. 322-324. doi: 10.1111/j.1328-0867.2004.01884.x.
11. Ceran C. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in paediatric surgical patients / C. Ceran, I. Oztoprak, L. Cankorkmaz [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2005. — Vol. 25. — P. 256-259. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.10.008.
12. Cohen R. Management of urinary tract infections in children. Recommendations of the Pediatric Infectious Diseases Group of the French Pediatrics Society and the French-Language Infectious Diseases Society / R. Cohen, J. Raymond, A. Faye [et al.] // *Arch. Pediatr.* — 2015. — Vol. 22, № 6. — P. 665-671. doi: 10.1016/j.arcped.2015.03.016.
13. Cudkowicz M.E. Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / Cudkowicz M.E., Titus S., Kearney M. [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2014. — Vol. 13, № 11. — P. 1083-1091. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70222-4.
14. Famularo G. Acute cholecystitis and pancreatitis in a patient with biliary sludge associated with the use of ceftriaxone: A rare but potentially severe complication / G. Famularo, S. Polchi, C. De Simone // *Ann. Ital. Med. Int.* — 1999. — Vol. 14, № 3. — P. 202-204. PMID: 10566187.
15. Fretzayas A. Is Ceftriaxone-Induced Biliary Pseudolithiasis Influenced by UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Gene Polymorphisms? / Andrew Fretzayas, Olga Liapi, Anna Papadopoulou, Polyxeni Nicolaidou, Alexandra Stamoulakatou // *Case Rep. Med.* — 2011. — P. 730250. doi: 10.1155/2011/730250.
16. Gökçe S. A retrospective review of children with gallstone: single-center experience from Central Anatolia / Gökçe S., Yıldırım M., Erdoğan D. // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2014. — 25 (1). — P. 46-53. doi: 10.5152/tjg.2014.3907.
17. Hagiya H. Ceftriaxone-induced biliary sludge in a patient with uncontrolled diabetes / H. Hagiya, K. Hasegawa, K. Asano [et al.] // *Intern. Med.* — 2014. — Vol. 53, № 21. — P. 2549-2550. doi: 10.2169/internalmedicine.53.3377.
18. Herek O. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children / O. Herek, E. Pakdemirli, N. Kocer // *Eur. Radiol.* — 2001. — Vol. 11. — P. 902. doi: 10.1007/s003000000647.
19. Hua C.Z. An analysis of 181 cases with blood stream infection caused by *Streptococcus agalactiae* in children from 2011 to 2015: a multi-center retrospective study / C.Z. Hua, H. Yu, J.Q. Zhuang [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2016. — Vol. 54, № 8. — P. 577-81. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.004.
20. Kim Y.S. Gall-bladder sludge: lessons from ceftriaxone / Y.S. Kim, M.F. Kestell, S.P. Lee // *J. of Gastroenterology and Hepatology.* — 1992. — Vol. 7, № 6. — P. 618-621. doi: 10.1111/j.1440-1746.1992.tb01496.x.
21. Kong M. Risk factors leading to ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children / M. Kong, C. Chen // *Chang Gung Med. J.* — 1996. — Vol. 19, № 1. — P. 50-54. PMID: 8935375.
22. Krzemiński G. Ceftriaxone-associated acute gallbladder enlargement — an unexpected diagnosis in the child with urinary tract infection / G. Krzemiński, T. Książczyk, A. Szmigielska [et al.] // *Dev. Period. Med.* — 2015. — Vol. 19, № 2. — P. 182-185. PMID: 26384120.
23. Martin E. Ceftriaxone-bilirubin-albumin interactions in the neonate: an in vivo study / E. Martin, S. Fanconi, P. Kälin [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 152, № 6. — P. 530-534.
24. Meng D. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated pseudolithiasis in Chinese children / D. Meng, Y. Cao, J. Fu [et al.] // *J. Int. Med. Res.* — 2010. — Vol. 38. — P. 2004-2010. doi: 10.1177/147323001003800614.
25. Mooney M.L. Hematogenous Calcaneal Osteomyelitis in Children: A Systematic Review of the Literature / M.L. Mooney, K. Haidet, J. Liu, N.A. Ebraheim // *Foot Ankle Spec.* — 2016. — Vol. 23. pii: 1938640016679704. doi: 10.1177/1938640016679704.
26. Murata S. Fasting and bed rest, even for a relatively short period, are risk factors for ceftriaxone-associated pseudolithiasis / S. Murata, T. Aomatsu, A. Yoden [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2015. — Vol. 57. — P. 942-946. doi: 10.1111/ped.12625.
27. Neff L.P. Microlithiasis, endoscopic ultrasound, and children: not just little gallstones in little adults / Neff L.P., Mishra G., Fortunato J.E., Laudadio J., Petty J.K. // *J. Pediatr. Surg.* — 2011. — Vol. 46, № 3. — P. 462-466. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.09.007.
28. Ozturk A. Ultrasonographic findings in ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudolithiasis in children / A. Ozturk, M. Kaya, D. Zeyrek [et al.] // *Acta Radiol.* — 2005. — Vol. 1. — P. 112-116. PMID: 15841750.
29. Palanduz A. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children / A. Palanduz, I. Yalcin, E. Tonguc [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* — 2000. — Vol. 28, № 4. — P. 166-168. PMID: 10751736.
30. Papadopoulou F. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis / F. Papadopoulou, S. Efremidis, S. Karyda [et al.] // *Acta Paediatr.* — 1999. — Vol. 88. — P. 1352-1355. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb01050.x.
31. Park H.Z. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate / H.Z. Park, S.P. Lee, A.L. Schy // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100, № 6. — P. 1665-1670. PMID: 2019372.
32. Rodriguez Rangel D.A. Gallstones in association with the use of ceftriaxone in children / D.A. Rodriguez Rangel, A.P. Pinilla Orejarena, M. Bustacara Diaz [et al.] // *An. Pediatr. (Barc.)* — 2014. — Vol. 80, № 2. — P. 77-80. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.04.001.
33. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children / U.B. Schaad, S. Suter, A. Gianella-Borradori [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322, № 3. — P. 140-147. doi: 10.1056/NEJM199001183220301.
34. Schaad U.B. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children / U.B. Schaad, J. Wedgwood-Krucko, H. Tschaepeler // *Lancet.* — 1988. — Vol. 17, № 2 (8625). — P. 1411-1413. doi: 10.1016/S0140-6736(88)90596-X.
35. Schaad U.B. Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy / U.B. Schaad, H. Tschaepeler, M.J. Lentze // *Pediatr. Infect. Dis.* — 1986. — Vol. 5. — P. 708-710. PMID: 3540889.
36. Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines Geneva, 29 September to 3 October 2008.



37. Serdaroglu F. Gallstones in childhood: etiology, clinical features, and prognosis / F. Serdaroglu, Y.S. Koca, F. Saltik [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 28, № 12. — P. 1468-1472. doi: 10.1097/MEG.0000000000000726.
38. Shiffman M.L. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility / M.L. Shiffman, F.B. Keith, E.W. Moore // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 99. — P. 1772-1778. PMID: 2227290.
39. Shima A. Reversible Ceftriaxone-Induced Pseudolithiasis in an Adult Patient with Maintenance Hemodialysis / A. Shima, T. Suehiro, M. Takii [et al.] // *Case Rep. Nephrol. Dial.* — 2015. — Vol. 5, № 3. — P. 187-191. doi: 10.1159/000440680.
40. Ceftriaxone-Induced Gallstone / Tae Hoon Oh, Young Chan Lee, Hyung Kyu Yang // *Clinical. Ultrasoun.* — 2016. — Vol. 1, № 2. — P. 111-114. doi: 10.18525/cu.2016.1.2.111.
41. Tuna Kirsaciloglu C. Risk factors, complications and outcome of cholelithiasis in children: A retrospective, single-centre review / C. Tuna Kirsaciloglu, B. Çuhacı Çakar, G. Bayram [et al.] // *J. Paediatr. Child Health.* — 2016. — Vol. 52, № 10. — P. 944-949. doi: 10.1111/jpc.13235.
42. Ustiyol L. Comparative evaluation of ceftriaxone- and cefotaxime-induced biliary pseudolithiasis or nephrolithiasis: A prospective study in 154 children / L. Ustiyol, M.D. Bulut, K. Agengin [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2016. — Vol. 10. pii: 0960327116658108. doi: 10.1177/0960327116658108.
43. Van Reempts P. Clinical experience with ceftriaxone treatment in the neonate / P. Van Reempts, B. Van Overmeire, L.M. Mahieu, K.J. Vanacker // *Chemotherapy.* — 1995. — Vol. 41, № 4. — P. 316-322. PMID: 7555213.
44. Xia Y. Concentrative biliary secretion of ceftriaxone. Inhibition of lipid secretion and precipitation of calcium ceftriaxone in bile / Xia Y., Lambert K.J., Schteingart C.D., Gu J.J., Hofmann A.F. // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 99, № 2. — P. 454-465. PMID: 2365194.
45. Yoon Young Choi. Gallbladder pseudolithiasis caused by ceftriaxone in young adult / Yoon Young Choi, Yun Hwa Jung, Su Mun Choi, Chul Seung Lee, Daeyong Kim, Kyung Yul Hur // *J. Korean Surg. Soc.* — 2011. — Vol. 81, № 6. — P. 423-426. doi: 10.4174/jkss.2011.81.6.423.
46. Zaffiri L. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins / L. Zaffiri, J. Gardner, L.H. Toledo-Pereyra // *J. Invest. Surg.* — 2012. — Vol. 25, № 2. — P. 67-77. doi: 10.3109/08941939.2012.664099.
47. Zaki S.A. Biliary pseudolithiasis secondary to ceftriaxone therapy / S.A. Zaki, P. Shanbag // *Indian J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 42, № 3. — P. 193-194. doi: 10.4103/0253-7613.66847.

Получено 06.03.2017 ■

Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Завгородня Н.Ю.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

### Цефалоспориноасоційований біліарний псевдолітіаз у дітей

**Резюме.** Стаття присвячена біліарному холелітіазу, асоційованому з застосуванням цефалоспоринів, у дітей. В огляді представлений аналіз епідеміологічних даних, розкриті механізми формування біліарного складу, систематизовано чинники ризику розвитку, охарактеризовані особливості клініки, діагностики та лікування псевдолі-

тіазу в дітей. Для написання огляду здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, РІНЦ.

**Ключові слова:** цефалоспорино, біліарний холелітіаз; діти; огляд

A.E. Abaturv<sup>1</sup>, N.Yu. Zavhorodnia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medicine Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Cephalosporin-associated biliary pseudolithiasis in children

**Abstract.** The review presents current data about cephalosporin-associated biliary sludge and cholelithiasis formation mechanism. Risks factors of pseudolithiasis development in children, who received cephalosporins, are analyzed and systematized. Moreover, the study provides information about the prevalence of pseudolithiasis in different periods of childhood. Not only main ways of ceftriaxone-induced cholelithiasis clinical course, but also the most common complications of pseudolithiasis have been

described. The report characterizes typical clinical symptoms and sonographic features of pseudolithiasis in children. Furthermore, the research considers main methods of treatment that allow to avoid unnecessary cholecystectomy in children. For writing the review, we used such databases, as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, RSCI.

**Keywords:** cephalosporins; biliary cholelithiasis; children; review